

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

009154252

WPI Acc No: 1992-281694/199234

XRAM Acc No: C92-125284

1H-imidazo (4,5-C)-quinoline intermediates prepn. - by reacting  
2,4-dichloro-3-nitro-quinoline cpd. with prim. amine in base-contg. soln.

Patent Assignee: RIKER LAB INC (RIKL )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
-----------	------	------	-------------	------	------	------

JP 4193866	A	19920713	JP 90328732	A	19901128	199234 B
------------	---	----------	-------------	---	----------	----------

JP 2941413	B2	19990825	JP 90328732	A	19901128	199940
------------	----	----------	-------------	---	----------	--------

Priority Applications (No Type Date): JP 90328732 A 19901128

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

JP 4193866	A	10	C07D-215/46		
------------	---	----	-------------	--	--

JP 2941413	B2	8	C07D-215/46	Previous Publ. patent JP 4193866	
------------	----	---	-------------	----------------------------------	--

Abstract (Basic): JP 4193866 A

The intermediate of formula (I) is prepd. by reacting a cpd. of formula (II) with a cpd. of formula R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> in a base-contg. solvent. R<sub>1</sub> is (a) 1-10C opt. branched alkyl; (b) 3-10C opt. branched alkenyl, where an olefinic unsatd. bond is sepd. by at least 1C from first position N; (c) substd. 3-10C opt. branched alkenyl, where an olefinic unsatd. bond is sepd. by at least 1C from first position N and the substit. is selected from lower alkyl, 3-6C cycloalkyl and 3-6C cycloalkyl substd. with lower alkyl; (d) 1-10C opt. branched alkyl, where the substit. is selected from lower alkyl, 3-6C cycloalkyl and 3-6C cycloalkyl substd. with lower alkyl; (e) 1-6C hydroxy alkyl; and (f) 1-6C dihydroxy alkyl; R are each lower alkoxy halogen, and lower alkyl; n = 0-2; when n = 2, the R has up to 6C in total.

USE - The method produces a new intermediate useful for preparing the 1H-imidazo(4,5-c) quinolines.

Dwg.0/0

Title Terms: IMIDAZO; QUINOLINE; INTERMEDIATE; PREPARATION; REACT; DI; CHLORO; NITRO; QUINOLINE; COMPOUND; PRIMARY; AMINE; BASE; CONTAIN; SOLUTION

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-215/46

International Patent Class (Additional): C07D-471/04

File Segment: CPI

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* D014 D021 D022 D023 D621 G003 G030 G033 G034 G035 G050 G530 G543  
G553 G563 H1 H102 H121 H3 H321 H401 H402 H481 H482 H541 H542 H6 H600  
H602 H608 H609 H621 H641 H642 H716 H721 M210 M211 M212 M213 M214  
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M231 M232 M233 M240 M272 M273  
M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M320 M321 M331 M332  
M333 M340 M342 M343 M373 M383 M391 M412 M511 M520 M530 M540 M541  
M720 M903 M904 N225 N261 N333 N422 N513 9234-18001-P

Generic Compound Numbers: 9234-18001-P

?

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-193866

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成4年(1992)7月13日  
C 07 D 215/46 7019-4C  
// C 07 D 471/04 105 C 8829-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全10頁)

⑬ 発明の名称 1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン類の製造方法

⑰ 特 願 平2-328732

⑱ 出 願 平2(1990)11月28日

⑲ 発 明 者 ジャン デニス アン フランス国 92245 マラコフ セデックス リュー ダ  
ドレ ントン 3 ラボラトワール スリーエム サンテ(番地  
なし)

⑲ 発 明 者 ダニエル ジ エム フランス国 92245 マラコフ セデックス リュー ダ  
ラゲン ントン 3 ラボラトワール スリーエム サンテ(番地  
なし)

⑲ 出 願 人 ライカー ラボラトリ アメリカ合衆国 ミネソタ州 55144 セント ボール  
ース インコーポレー スリーエム センター 225-5エス-01  
テッド

⑲ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外7名

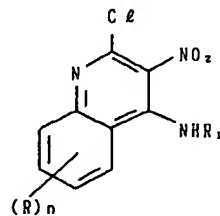
明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称 1H-イミダゾ(4,5-c)  
キノリン類の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 式



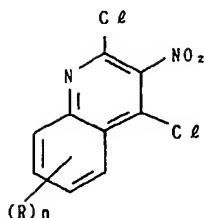
(式中、

R<sub>1</sub> は炭素数1から約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっている炭素数3-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっており、置換基が低級アルキル、炭素数3-約6のシクロ

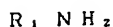
アルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数3-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；置換基が低級アルキル、炭素数3-約6のシクロアルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数1-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；炭素数1-約6のヒドロキシアルキル；及び炭素数1-約6のジヒドロキシアルキルよりなる群から選ばれ、

各Rは低級アルコキシ、ハロゲン及び低級アルキルよりなる群から独立に選ばれ、

nは0から2までの整数である(ただし、nが2の場合、R基は合わせて炭素数6以下とする)の化合物を製造する方法であって、式

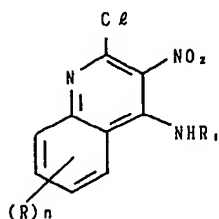


(式中、R 及び n は前記と同義である) の化合物と式



の化合物とを塩基を含有する溶媒中で反応させることよりなる方法。

## 2. 式

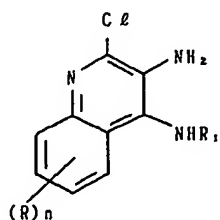


3

ルキルよりなる群から独立に選ばれ、

n は 0 から 2 までの整数である (ただし、n が 2 の場合、R 基は合わせて炭素数 6 以下とする) の化合物。

## 3. 式



(式中、

R は炭素数 1 から約 10 の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；オレフィン不飽和結合が 1 位窒素から少なくとも 1 つの炭素原子で隔たっている炭素数 3 - 約 10 の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；オレフィン不飽和結合が 1 位窒素から少なくとも 1 つの炭素原子で隔たっており、置換基が低級アルキル、炭素数 3 - 約 6 のシクロアルキル、及び低級アルキルによって置換され

(式中、

R は炭素数 1 から約 10 の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；オレフィン不飽和結合が 1 位窒素から少なくとも 1 つの炭素原子で隔たっている炭素数 3 - 約 10 の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；オレフィン不飽和結合が 1 位窒素から少なくとも 1 つの炭素原子で隔たっており、置換基が低級アルキル、炭素数 3 - 約 6 のシクロアルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数 3 - 約 6 のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数 3 - 約 10 の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；置換基が低級アルキル、炭素数 3 - 約 6 のシクロアルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数 3 - 約 6 のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数 1 - 約 10 の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；炭素数 1 - 約 6 のヒドロキシアルキル；及び炭素数 1 - 約 6 のジヒドロキシアルキルよりなる群から選ばれ、

各 R は低級アルコキシ、ハロゲン及び低級ア

4

ルキルよりなる群から独立に選ばれ、炭素数 3 - 約 6 のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数 3 - 約 10 の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；置換基が低級アルキル、炭素数 3 - 約 6 のシクロアルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数 3 - 約 6 のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数 1 - 約 10 の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；炭素数 1 - 約 6 のヒドロキシアルキル；及び炭素数 1 - 約 6 のジヒドロキシアルキルよりなる群から選ばれ、

各 R は低級アルコキシ、ハロゲン及び低級アルキルよりなる群から独立に選ばれ、

n は 0 から 2 までの整数である (ただし、n が 2 の場合、R 基は合わせて炭素数 6 以下とする) の化合物。

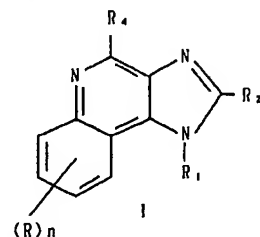
## 3. 発明の詳細な説明

本発明は1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン類の製造方法に関する。さらに特定のには本発明は1-置換、4-置換-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン類の製造方法に関する。別の面において本発明は1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン類の製造中間体及びかかる中間体の製造方法に関する。

4-クロロ-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン類を経由する4-置換1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン類の合成は米国特許4689338及び4698348(Gerster)に報告されている。そこで用いられた合成スキームはまずアミン機能性を有するキノリンを3及び4位でトリアルキルオルトエステルもしくはその機能的等価物と縮合させて1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン環系を形成させ、ついで5位窒素を酸化し得られるN-オキsidを塩素化剤と反応させることにより4-クロロ置換基を導入することを包含する。ついで4-クロロ置換基をアンモニア等の選ばれた

求核分子で置き換えることによって目的とする4-置換-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン、例えば求核分子としてアンモニアを用いた場合対応する1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンを得る。

本発明は下記式I



〔式中、

R<sub>1</sub> は炭素数1から約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっている炭素数3-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっており、置換基が低級アルキル、炭素数3-約6のシクロアルキル、及び

7

低級アルキルによって置換された炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数3-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；置換基が低級アルキル、炭素数3-約6のシクロアルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数1-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；炭素数1-約6のヒドロキシアルキル；及び炭素数1-約6のジヒドロキシアルキルよりなる群から選ばれ、

R<sub>2</sub> は水素、炭素数1-約8の直鎖もしくは分枝鎖アルキル、ベンジル、(フェニル)エチル及びフェニルよりなる群から選ばれ、そこにおいてベンジル、(フェニル)エチル及びフェニル置換基はベンゼン環上で低級アルキル、低級アルコキシ及びハロゲンよりなる群から独立に選ばれた1つもしくは2つの基によって置換されている場合、それらの基は合わせて炭素数6以下とする)、

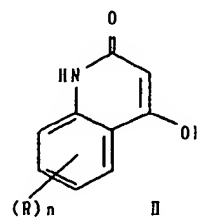
8

R<sub>4</sub> はアミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、低級アルコキシ、フェニルチオ、低級アルキルチオ及びモルホリノよりなる群から選ばれ、

各Rは低級アルコキシ、ハロゲン及び低級アルキルよりなる群から独立に選ばれ、

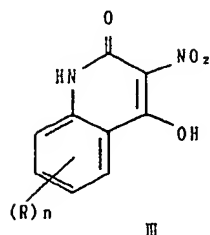
nは0から2までの整数である(ただし、nが2の場合、R基は合わせて炭素数6以下とする))の1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン類またはその医薬上許容される酸付加塩を製造する方法であって、

(I) 式II



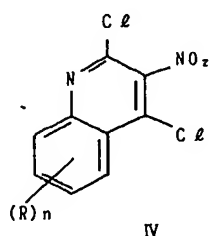
9

(式中、R 及び n は前記と同義である) の化合物をニトロ化して式 III

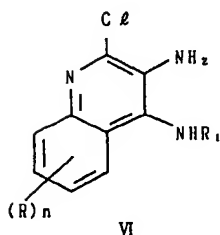


(式中、R 及び n は前記と同義である) の化合物を得、

(2) 工程(1)の生産物を適当な塩素化剤で塩素化して式 IV



1 1



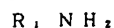
(式中、R、n 及び R<sub>1</sub> は前記と同義である) の化合物を得、

(5) 工程(4)の生産物を式 R<sub>2</sub> C (O-アルキル)<sub>2</sub> の化合物もしくは式 R<sub>2</sub> CO<sub>2</sub> H の化合物またはそれらの混合物 (式中、R<sub>2</sub> は前記と同義であり、各アルキルは炭素数 1-約 8 の直鎖もしくは分枝鎖アルキルよりなる群から独立に選ばれる) と反応させて式 VII

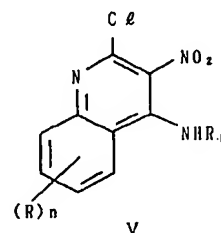
1 3

(式中、R 及び n は前記と同義である) の化合物を得、

(3) 工程(2)の生産物を 4 位で式



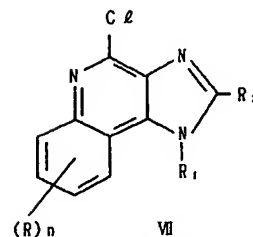
(式中、R<sub>1</sub> は前記と同義である) の化合物と反応させて式 V



(式中、R、n 及び R<sub>1</sub> は前記と同義である) の化合物を得、

(4) 工程(3)の生産物を還元して式 VI

1 2



(式中、R、n、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は前記と同義である) の化合物を得、

(6) 工程(5)の生産物を式 R<sub>4</sub> H (式中、R<sub>4</sub> は前記と同義である) の化合物または式 R<sub>4</sub> M (式中、R<sub>4</sub> は前記と同義であり、M はアルカリ金属である) の化合物と不活性溶媒中で反応させて式 I の化合物を得ることよりなる方法を提供する。

本発明は上述の総括工程からの単独の反応工程及び上述の総括工程の 2 以上の連続工程の組合せも提供する。

本発明方法によって製造される化合物は R<sub>4</sub> 置換基の性質によって既知の気管支拡張薬または抗

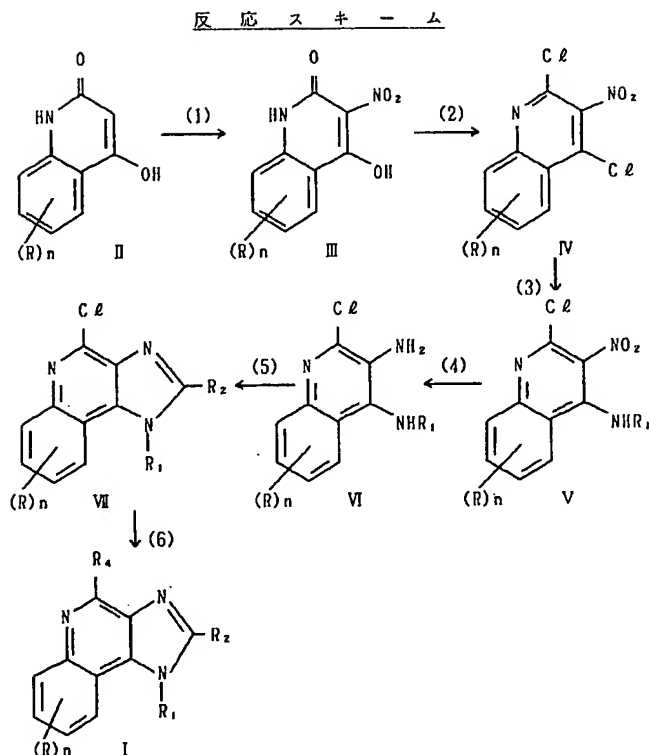
1 4

ウイルス剤である。

本発明はまた上述の 1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン類の製造に有用な新規中間体、特に式 V 及び式 VI の化合物を提供する。

本明細書及び特許請求の範囲において、「アルキル」または「アルコキシ」と関連して用いられる用語「低級」は炭素数 1-約 4 の直鎖もしくは分枝鎖置換基を意味する。

本発明の方法は下記反応スキームに示される。式 II の出発化合物は好適な 2 位の位置において置換基 (functionality) を有する。下記に詳述する如く、式 II の化合物の 2 位の置換基は合成を通して最終的に 1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン中の目的とする 4-置換基に変換される。



15

式 II の非置換化合物、4-ヒドロキシ-2 (1H)-キノリノンは既知の商業上入手し得る化合物であり、式 II の他の化合物は当業者に既知の方法によってそれから製造できる。例えば Chem. Ber., 1927, 60, 1108 (Konler) は 7-クロロ-4-ヒドロキシ-2 (1H)-キノリンの製造を開示し、また J. Heterocyclic Chem., 1988, 25, 857 (Kappe ら) は例えば 5, 8-ジクロロ置換、6, 8-ジクロロ置換及び 7-クロロ-8-メトキシ置換を有する 4-ヒドロキシ-2 (1H)-キノリノンを開示している。

工程 (1) においては式 II の化合物を通常のニトロ化方法を用いて 3 位でニトロ化する。しかしながら、ニトロ化が必ずしも選択的でないことは当業者に知られている。例えば式 II の化合物中の特定の R 置換基及び用いる特定の条件によって、ニトロ化は式 II の化合物のベンゾ環に起こるかも知れない。しかしながら、当業者は式 III の化合物を与える適当な条件を選択することができる。好まし

17

16

い条件は溶媒として酢酸及び温和な加熱 (例えば約 40 °C) の使用を包含する。式 III の非置換化合物、4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2 (1H)-キノリノンは既知であり、その製造は Chem. Ber., 1918, 51, 1500 (Gabriel) に記述されている。

工程 (2) においては、式 III のニトロ化合物を適当な塩素化剤、例えば塩化チオニル、ホスゲン、塩化オキサリル、五塩化リン等、または好ましくはオキシ塩化リンで塩素化して式 IV の二塩化物生産物を与える。本反応は不活性溶媒中で、または適当な場合には塩素化剤のみを用いて行うことができる。温和な加熱は反応速度の促進に役立つ。好ましい条件はストレートのオキシ塩化リン中約 100 °C での加熱を伴う反応を包含する。式 IV の非置換化合物、2, 4-クロロ-3-ニトロキノリンは既知であり、その製造は上述の Gabriel に記述されている。

式 IV の生産物は望まれる場合単離し得るが、式 IV の化合物の単離なしに工程 (2) 及び (3) を行うのが

18

好ましい。かかる好ましいプロセスは工程(2)の反応を行い、比較的低い温度（例えば約35℃より下）で未反応の塩素化剤を注意深く加水分解し、有機相を分離し、有機溶媒を用いる抽出によって残存水層から式Ⅳの生産物を分離し、ついで工程(3)に関して下記に記述するようにして、合した有機抽出物を用いることを包含する。

工程(3)においては、式Ⅳの化合物を4位で過剰の式 $R_1NH_2$ （式中、 $R_1$ は前記と同義である）の化合物との反応によって置換する。温和な加熱（例えば50℃）が必要な場合がある。この反応は選択的に進行し、4-置換生産物のみを与え、検知し得る量の2-置換化合物を与えない。本反応はトリエチルアミンもしくはピリジン等の塩基を含有する溶媒中で行う。工程(3)を工程(2)と無関係に行う場合には、反応を塩基性溶媒のみを用いて、例えばトリエチルアミン中で行うことができる。温和な加熱（例えば約70℃）が好ましい。

工程(4)においては、式Ⅴの化合物を還元して式Ⅵの化合物を与える。この反応は常法によって、

例えば電気化学的還元によって、酸中の亜鉛、錫もしくは鉄等の金属との反応によって、 $NaHS$ 等のスルフィドとの反応によって、ジヒドロ（トリチオ）ホウ酸ナトリウムとの反応によって、または当業者に既知の他の常用の単一工程もしくは多工程（例えばヒドロキシアルミン中間体を經由して）方法によって行い得る。好ましい還元条件は常用の均一または好ましくは不均一接触水素化条件を包含する。式Ⅴの化合物を鋼製ポンベ中で酢酸を含有するエタノール、酢酸エチル、メタノール、イソプロピルアルコールもしくはそれらの混合物等の溶媒に、アルミナ上の白金もしくはロジウム、炭上パラジウム等の適当な不均一水素化触媒の存在下、水素圧（例えば1-5気圧）をかけて懸濁または好ましくは溶解する。イソプロピルアルコールは好ましい溶媒である。

工程(5)においては、式Ⅵの化合物を式 $R_2C(O-アルキル)_2$ のオルトエステルもしくはオルトホルメートもしくは式 $R_2CO_2H$ のカルボン酸またはそれらの混合物（式中、各アル

19

キルは炭素数1-約8の直鎖もしくは分枝鎖アルキルよりなる群から独立に選択され、 $R_2$ は前記と同義である）と反応させる。本反応は溶媒の不存在下にまたは好ましくはキシレン、トルエン等の不活性溶媒中、式 $R_2CO_2H$ のカルボン酸の存在下、副生物として生成するアルコールもしくは水を駆逐しもって反応を完結させるのを助けるに十分な加熱（例えば、溶媒が存在する場合には用いる溶媒により約80℃から約150℃）下に行う。

工程(6)においては、式Ⅶの化合物を式 $R_4H$ （式中、 $R_4$ は前記と同義である）の化合物と反応させる。本反応は加熱下に、必要に応じ加圧下に、 $R_4H$ が適当な溶媒（例えばモルホリン、ジエチルアミン及び種々のヒドロキシアルキルアミン）である場合にはニート（neat）の $R_4H$ 中、または水もしくはメタノール等の適当な極性溶媒の存在下で（例えば市販のエチルアミンや他の低級アルキルアミンやジ低級アルキルアミンの水溶液、及びメタノール中アンモニアの15-20重

20

量%溶液が適当である）行うことができる。ある場合、例えば $R_4$ が低級アルコキシ、フェニルチオもしくは低級アルキルチオである場合には、本反応を過剰の（例えば数当量の）対応するアルカリ金属低級アルコキシド、低級アルキルチオラートまたはフェニルチオラートの存在下に行うのが好ましい。

本発明の方法は、最終生産物として式Ⅰの化合物を提供する。かかる化合物は置換基 $R_4$ の性質によって気管支拡張剤または抗ウイルス剤として米国特許 4698438及び米国特許 4689338に開示されている。

以下の実施例は本発明を例示するためのものであり、それを限定することを意図するものではない。

#### 実施例 1

4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2(1H)-  
キノリノン

酢酸(7.57g)中4-ヒドロキシ-2(1H)-  
キノリノン(1.0kg)の懸濁液に約20℃で発

21

22

煙硝酸 (262 ml) を加えた。混合物を 40℃ で 2.5 時間加熱した。得られた溶液を約 20℃ に冷却し、8 l の水中に注いだ。混合物を 20 分攪拌し、濾過し、濾液が中性になるまで水洗し、乾燥した。生産物 4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2 (1H)-キノリンを 98% の収率で単離したが、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム：メタノール = 20 : 80 (v/v)) による分析で唯一つのスポットを示した。

#### 実施例 2

##### 2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン

オキシ塩化リン (50 ml) を 1 時間かけて 4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2 (1H)-キノリン (10 g) とビリジン (10 ml) の混合物に加え、温度を 50℃ より下に保った。懸濁液を 5 時間還流下に加熱し、それによってオキシ塩化リン 40 ml を留去した。混合物を 30℃ より下に維持しつつ、これに冷水を徐々に加えた。得られた水溶液をクロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。固体生産物 2, 4

-ジクロロ-3-ニトロキノリンを石油エーテルから再結晶した。

#### 実施例 3

##### 2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3-ニトロ-4-キノリンアミン

2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン (1 g) とトリエチルアミン (15 ml) の懸濁液に 40℃ で 40 分に亘って 2-メチルプロピルアミン (0.5 ml) を加えた。ついで溶液を 70℃ で 1 時間加熱した。蒸留によってトリエチルアミンと 2-メチルプロピルアミンを除去し、残渣を 1N HCl 水中で 1 時間スラリー化した。固体生産物 2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3-ニトロ-4-キノリンアミンを濾取し、水洗し、石油エーテルから再結晶した。

m.p. 80-82℃

#### 実施例 4

##### 2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3, 4-キノリンジアミン

2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3

23

-ニトロ-4-キノリンアミン (120 g)、酢酸 (300 ml)、イソプロピルアルコール (300 ml) 及び炭上 5% パラジウム (7.2 g) の溶液を 2 バールの水素圧下室温で 30 時間静置した。ついで溶液を濾過し、溶媒を減圧下濾液から除去した。残渣を塩酸水 (1 l、4N) に溶解した。この溶液を水酸化ナトリウム溶液に加えて生産物を沈殿させた。沈殿を濾過し、水洗して生産物を 2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3, 4-キノリンジアミンを 73% の収率で得た。m.p. 145-149℃

分析値  $C_{13}H_{14}Cl_2N_2$  :

計算値 (%) C 62.5 ; H 6.5 ; N 16.8

実測値 (%) C 62.5 ; H 6.4 ; N 16.8

#### 実施例 5

##### 4-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ (4, 5-c) キノリン

オルトギ酸トリエチル (2.8 g) 中 2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3, 4-キノリンジアミン (3 g) の溶液を 80℃ で 15 時間

24

加熱した。得られた溶液を周囲温度に冷却し、20 ml のクロロホルムを加えた。溶液を水洗した。溶液の濃縮によって生産物 4-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ (4, 5-c)-キノリンを得た。

#### 実施例 6

##### 1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ (4, 5-c) キノリン-4-アミン

アンモニア 20 重量% を含有するメタノール溶液 7 g 中 4-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ (4, 5-c) キノリン (0.86 g) の溶液を 150℃ で 20 時間鋼製ポンプに入れた。20℃ に冷却後、生成固体を濾取し、メタノールで洗浄した。粗生産物 1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ (4, 5-c) キノリン-4-アミンを N, N-ジメチルホルムアミドから再結晶した。

#### 実施例 7

##### 2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン

4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2 (1H)-キノ

25

26



ノリノン (206.16 g)、トリエチルアミン (152 g、1.5 当量) 及びトルエン (620 ml) の混合物に温度を 50℃より下に維持するようにしてオキシ塩化リン (614 g、4 当量) を加えた。ついで懸濁液を 110℃で 11 時間加熱した。懸濁液を室温に冷却し、温度を 50℃より下に維持する速度で水 1.7 ℓ 中に注いだ。有機相を除去し、水相をトルエン (2×250 ml) で抽出した。有機相を合し、水洗した (3×250 ml)。減圧下溶媒を除去して、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、メタノール:クロロホルム = 1:1 (v/v)) で分析した場合 1 つのスポットを示す生産物 2、4-ジクロロ-3-ニトロキノリンを 70% のアッセイ補正収率 (assay-corrected yield) で得た。

#### 実施例 8

2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-  
3-ニトロ-4-キノリンアミン  
2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン  
(100 g) と N, N-ジメチルホルムアミド

(180 ml) の混合物を攪拌し、トリエチルアミン (42 g、4 当量) を滴下し、ついで 2-メチルプロピルアミン (21.5 g、0.7 当量) を滴下した。混合物をガスクロマトグラフィーによって決定される反応の終結に至るまで室温で攪拌した。攪拌下に塩酸水 (250 ml、4 N) を加えた。混合物を攪拌し、約 0℃に冷却して生産物を沈殿させた。沈殿を濾過し、水洗し、減圧乾燥して約 90% の収率で 2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3-ニトロ-4-キノリンアミンを得た。

#### 実施例 9

4-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-  
1H-イミダゾ (4, 5-c) キノリン  
2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-  
3, 4-キノリンジアミン (35 g) とオルトギ  
酸トリエチル (52.3 g、2.5 当量) の懸濁液を  
145℃で 10 時間加熱し、その間エタノールを  
留出除去した。混合物を室温に冷却し、固体を濾  
過取得した。固体を塩酸 (100 ml、4 N) に溶

27

解し、これを水酸化ナトリウムの溶液に加えた。沈殿を濾過し、水洗して生産物 4-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ (4, 5-c) キノリンを 92% の収率で得た。

#### 実施例 10

1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダ  
ゾ (4, 5-c) キノリン-4-アミン  
4-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-  
1H-イミダゾ (4, 5-c) キノリン (66 g)、  
メタノール (266 ml) 及びアンモニア (46.2  
g) の混合物を鋼製ボンベに入れ、150℃に 8  
時間加熱した。混合物を濾過し、固定を水洗し、  
乾燥して生産物 1-(2-メチルプロピル)-  
1H-イミダゾ (4, 5-c) キノリン-4-ア  
ミンを 70% の収率で得た。

#### 実施例 11

2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-  
3-ニトロ-4-キノリンアミンの製造別法  
4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2(1H)-キノ  
リノン (1.031 kg)、トリエチルアミン

28

(1.045 ℓ) 及びトルエン (3.6 ℓ) の懸濁液  
に 4 時間かけてオキシ塩化リン (3.067 kg、4  
当量) を加え、その間懸濁液の温度を 50℃より  
下に維持した。ついで得られた溶液を還流下  
(95-100℃) で 11 時間加熱した。還流後、  
混合物を 25℃に冷却し、水 (6.5 ℓ) 中に温度  
を 35℃より下に維持するように 1.5 時間かけて  
注いだ。有機相を分離し、水相をトルエン (2×  
1 ℓ) で抽出した。合した有機相を水洗し (3×  
1 ℓ)、濾過した。濾液にトリエチルアミン  
(428 g) を加え、ついで 2-メチルプロピル  
アミン (262.8 g) を加えた。この 2-メチル  
プロピルアミン含有溶液を 50℃で 3 時間加熱し、  
ついで 2-メチルプロピルアミン (42 g) を追  
加し、反応物を 3 時間攪拌した。塩酸 (37% 水  
溶液、1.41 ℓ) を加えた。懸濁液を室温に冷却  
し、沈殿した生産物を濾取し、冷アセトン (3 ℓ)  
中でスラリー化し、水酸化ナトリウム (20 重量  
% 水溶液 4.5 ℓ) で中和した。沈殿した生産物を  
濾過し、水洗し、乾燥して黄色固体生産物 2-ク

ロロ-N-(2-メチルプロピル)-3-ニトロ-4-キノリンアミン(ガスクロマトグラフィーで純度98%)を総括収率56%で得た。

#### 実施例 1.2

1-(2-クロロ-3-ニトロ-4-キノリニル)アミノ)-2-メチル-2-プロパノール  
2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン(実施例7から11.5g)、N,N-ジメチルホルムアミド(25ml)及びトリエチルアミン(1当量)の溶液を調製した。この溶液に、室温攪拌下に1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール(3.6g)を滴下したところ反応温度が35℃に上昇した。添加終了後、反応物を55℃で1時間加熱し、ついで室温に冷却した。水(50ml)を加え、得られた懸濁液を濾過した。固体生産物を水洗し、乾燥して1-(2-クロロ-3-ニトロ-4-キノリニル)アミノ)-2-メチル-2-プロパノール12gを得た。m.p. 164-167℃

#### 実施例 1.3

1-(3-アミノ-2-クロロ-4-キノリ

ニル)アミノ)-2-メチル-2-プロパノール

1-(2-クロロ-3-ニトロ-4-キノリニル)アミノ)-2-メチル-2-プロパノール(実施例1.2から10g)、イソプロピルアルコール(100ml)及び5%Pl/C(0.4g)の溶液を鋼性ポンプに入れ、水素圧(2気圧)下で8時間静置した。触媒を濾過し、エタノールで洗浄した。合した濾液から減圧下に溶媒を除去し、残渣を塩酸水(4N、100ml)に溶解した。溶液を濾過し、濾液を水酸化ナトリウム水で塩基性にし、クロロホルム(3×30ml)で抽出した。合した抽出液から減圧下に溶媒を蒸発させて1-(3-アミノ-2-クロロ-4-キノリニル)アミノ)-2-メチル-2-プロパノール7gを得た。m.p. 121-123℃

分析値  $C_{13}H_{14}ClN_2O$  :

計算値(%) C 58.8 ; H 6.1 ; N 15.8

実測値(%) C 58.8 ; H 6.0 ; N 15.7

#### 実施例 1.4

4-クロロ- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチル-1H-イミダ

3 1

ゾ(4, 5-c)キノリン-1-エタノール

キシレン(50ml)及びオルトギ酸トリエチル(5ml)中1-(3-アミノ-2-クロロ-4-キノリニル)アミノ)-2-メチル-2-プロパノール(実施例1.3から5g)の懸濁液を薄層クロマトグラフィーによって測定される出発物質が残存しなくなるまで80℃で加熱した。得られた溶液を冷却し、沈殿した生産物を濾過により分離し、キシレン(3×10ml)で洗浄した。

#### 実施例 1.5

1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール

10ガロン(米ガロンの場合約38ℓ、英ガロンの場合約45ℓ)のガラス内張反応器中のメタノール(32.5ℓ、25.7kg)を7℃に冷却した。温度を25℃より下に維持しつつ無水液体アンモニア(6.0kg、12.6当量)を加えた。溶液を7℃に冷却し、イソブチレンオキシド(2.02kg、28.0mol、1当量)を一度に加えた(発熱は検知されなかった)。溶液を2-3時間かけて徐々に加熱して60℃とし、アスピレーターでアンモ

3 2

ニアを排出した。ついで過剰のメタノールを65-70℃で留去し、生産物を大気圧下に分別蒸留した。第3の画分(頭部温度118-160℃、ボット温度140-200℃)はガスクロマトグラフィーで純度98.3%の1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール1.69kg(67.9%)を与えた。

3 3

3 4

手 続 補 正 書

3. 4. -1

平成 年 月 日



特許庁長官 植 松 敏 殿

1. 事件の表示 平成2年特許願第328732号

2. 発明の名称 1. H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン  
類の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 出 願 人

名 称 ライカー ラボラトリース  
インコーポレーテッド

4. 代 理 人

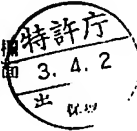
住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号  
電話 (代) 3211-8741番

氏 名 (5995) 弁理士 中 村 稔



5. 補正命令の日付 平成3年3月12日

6. 補正の対象 願書の特許出願人の  
代理権を証明する書面 3. 4. 2  
明 細 書



7. 補正の内容 別紙のとおり

願書に最初に添付した明細書の浄書  
(内容に変更なし)

方 式 査 査

